



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

*Società Medico Chirurgica di Ferrara*

**FIBRILLAZIONE ATRIALE E TROMBOSI VENOSA PROFONDA  
ASPETTI FISIOPATOLOGICI, CLINICI E TERAPEUTICI**

**Emergenze emorragiche in corso di terapia anticoagulante:  
quale gestione?**

*Roberto Melandri  
Medicina di Emergenza Urgenza AOU di Ferrara  
r.melandri@ospfe.it*

# Emergenze emorragiche in TAO

- Emorragia intracranica (s/t)
- Emorragia maggiore non intracranica
  - Ematoma retroperitoneale
  - Emoperitoneo (s/t)
  - Emotorace (s/t)
  - Ematoma spinale
  - Ematemesi/Melena
  - Emartri (in articolazioni maggiori)
  - Shock emorragico di qualunque causa
  - Perdite acute di almeno 2 gr/dl di Hb
  - Emorragie con necessità di chirurgia o manovre invasive
- Altre condizioni di emergenza (non emorragica)
  - Necessità di chirurgia immediata e indifferibile
  - Traumi cranici/politraumi non emorragici alla presentazione

# Coumadin

- Nel 1948 in commercio come veleno per topi
- Nel 1951 tentativo di suicidio di un soldato nella guerra di Corea trattato con successo con vit K
- Nel 1955 usato come anticoagulante per la prima volta sul presidente Eisenhower, affetto da IMA



Nel 2004 31.000.000 di prescrizioni soltanto negli USA

Emorragie maggiori ~3,6% con mortalità ~13% (66% in ICH con INR>3)

# Considerazioni preliminari sul trattamento procoagulante

- Difficoltà nel disegnare studi clinici di confronto, basati sull'outcome
  - Forte dispersione delle condizioni di arruolamento (INR, gravità alla presentazione, indicazione chirurgica)
- Molto più semplice valutare un trattamento procoagulante attraverso parametri di laboratorio, in studi clinici o sperimentali
  - la normalizzazione dell'INR è un end point soddisfacente?
- Gli studi sull'animale in cui vengono infusi fattori ematici umani sono attendibili?
- Quello che sappiamo sul warfarin vale anche per i nuovi anticoagulanti orali?
- Stiamo parlando di un argomento che ha enormi implicazioni commerciali ([no conflicts of interest to declare](#))

## **Intracranial Haemorrhage in Patients on Antithrombotics: Clinical Presentation and Determinants of Outcome in a Prospective Multicentric Study in Italian Emergency Departments**

G. Baldi F. Altomonte M. Altomonte A. Ghirarduzzi C. Brusasco R.C. Parodi A. Ricciardi  
V. Remollino V. Spisni A. Saporito A. Caiazza G. Musso G. Cervellin S. Lamberti  
M. Buzzalino F. De Giorgi C. Del Prato M.P. Golinelli V. Gai R. Monsù M. Gioffre'  
D. Giovanardi S. Cattaneo F. Frumento A. Caporrella G. Re F. De Iaco G. Bologna  
F. Nocenti C. Lorenzi R. Zoratti A. Sciolla V. Tiscione M. Pastorello A. Vandelli A. Villa  
M. Zanna A. De Palma A. Iorio

Affiliations are listed in Appendix A

Febbraio 2003 – Gennaio 2004

232 ICH spontanee/traumatiche in TAO

Morte o grave disabilità a 3 mesi: 75% nelle spontanee; 61% nelle traumatiche

Vitamina K 40%; PFC 21%; CCP 6%; Fattore VII ricombinante 2,6%; Raro  
l'approccio chirurgico aggressivo

Non differenze statisticamente significative nell'outcome se non nel confronto  
tra PFC e vitamina K (PFC in pazienti in peggiori condizioni iniziali)

# Rapid Anticoagulation Reversal

- Non ci sono tuttora evidenze di grado elevato che possa migliorare la sopravvivenza
- E' possibile che possa ridurre il sanguinamento
- Sicuramente può consentire una procedura invasiva urgente con maggiore sicurezza



User Name  
User Name  
Password  
\*\*\*\*\*  
LOG-IN

# Stroke

Stroke Home Subscriptions Archives Feedback Authors Help AHA Journals Home

Search: Go Advanced Search

## Original Contributions; Clinical Sciences

### Poor Prognosis in Warfarin-Associated Intracranial Hemorrhage Despite Anticoagulation Reversal

Dar Dowlatshahi, MD, PhD; Kenneth S. Butcher, MD, PhD; Negar Asdaghi, MD, MSc; Susan Nahirniak, MD; Many L. Bernbaum, BSc; Antonio Giulivi, MD; Jason K. Wasserman, MD, PhD; Man-Chiu Poon, MD; Shelagh B. Coutts, MD on behalf of the Canadian PCC Registry (CanPro) Investigators\*

Author Affiliations

« Prev Article | Next Article »  
Table of Contents

### This Article

Stroke.  
2012;43:1812-1817  
Published online before print May 3, 2012.  
doi: 10.1161/STROKEAHA.112.652065

» Abstract Free  
» Figures Only

### Current Issue

September 2012

Alert me to new issues of Stroke »

About Stroke

Instructions for Authors

Online Submission/Peer Review

Editorial Board

Facebook

## Altre considerazioni preliminari

La rapidità della correzione dell'INR non correla necessariamente con l'outcome.

Un INR alterato non significa necessariamente una emostasi inadeguata

La terapia procoagulante non è esente da complicazioni

Anche negli ED degli USA il trattamento procoagulante non è molto popolare (36% trattati) (Liotta EM, 2012)

Results Between 2008 and 2010, 141 patients received PCC for aalCH (71

Related Collections

Most Cited

Early  
Adults With  
(Guideline From  
Association/  
Association Stroke  
Cardiology Council,  
iology and  
il, and the  
Peripheral Vascular  
y of Care  
erch  
rking Groups:  
emy of  
he value of this  
cational tool for

Agents for the  
e in Nonvalvular  
Science  
care  
the American  
merican Stroke

Association  
3. Guidelines for the Prevention of

# Strategie per la TAO Reversal

- Sospensione della TAO
- Trattamento supportivo
- Compressione meccanica

**Strategie incontestabili**

# Strategie per la TAO Reversal

- Nei sanguinamenti minori o controllabili meccanicamente, associati ai NOAC (breve emivita)
  - Osservazione
  - Carbone attivato in caso di assunzione recente
  - Emodialisi nel Dabigatran

# Strategie per la TAO Reversal

- Vitamina K
  - È l'antidoto per i VKA (warfarin e acenocumarolo)
  - Non è efficace nei NOAC
  - Attiva per OS o IV
  - IV normalizza l'INR in 6 ore nel 45% dei pazienti fuori range ([Lubetsky A, 2003](#)) e in 24 ore in quasi tutti
  - Completa e rende più efficace il reverse di CCP e/o PFC
  - IV può dare anafilassi (incidenza non nota, ma probabilmente molto bassa)
    - Infusione lenta non oltre 1 mg/min (10 mg in 30' secondo FCSA)

# Strategie per la TAO Reversal

- PFC
  - Negli USA, con la vit. K, ancora lo “standard of care”
    - 4 fattori CCP non disponibili e 3 fattori CCP non approvati dalla FDA per il reverse
  - Bassa concentrazione di fattori della coagulazione, quindi necessari grandi volumi (10-20 ml/Kg)
    - Rischio in anziani, cardiopatici, dializzati
  - Rischio biologico, reazioni da trasfusione anche gravi (TRALI)
  - Tempi lunghi per disporre, scongelare e infondere
  - Rispetto ai CCP
    - Più lento nel reverse, meno efficace nel ridurre il sanguinamento ([Makris M, 1997](#); [Demeyere R, 2010](#))
    - Non differenze significative di outcome ([Huttner HB, 2006](#))
    - Meno costoso, ma probabilmente di più, per anno di vita guadagnato (almeno in UK) ([Guest JF, 2010](#))

# Strategie per la TAO Reversal

- CCP
  - Sicuramente efficaci nel ridurre l'INR in associazione alla vit.K.
  - Non molti studi che dimostrino un miglioramento dell'outcome ([Kuvashiro T, 2011](#))
  - 3 fattori (II, IX e X)
  - 4 fattori (II, VII, IX, X)
  - Ricavati dal plasma umano con riduzione virale
  - La concentrazione dei fattori è ~25 volte maggiore che nel PFC
  - Possono essere immediatamente e rapidamente infusi con basso volume
  - Per lo più inattivati (contengono piccole quantità di UFH e/o antitrombina per prevenire l'attivazione)
  - Spesso contengono anche alcune proteine anticoagulanti (C, S e Z) che dovrebbero attenuare il rischio trombotico (?)

# 3 o 4 fattori?

- 4 fattori è stato ritenuto più efficace nel ridurre l'INR soprattutto se questo è elevato in partenza
- Possibile che il 3 fattori + vit. K si perfettamente adeguato al reverse soprattutto se l'INR non è particolarmente elevato in partenza (Imberti D, 2011)
  - I pazienti con INR < 4,5 avrebbero fattore VII sufficiente (Makris M, 2011)
- I 4 fattori contengono quantità maggiori di Proteine C, S e Z
  - minor rischio trombogenico?
- IN USA
  - 3 fattori non approvati dalla FDA
  - 4 fattori non in commercio
  - le linee guida ACCP 2012 suggeriscono (non raccomandano) i 4 fattori (grado 2C) + vit.K
- Non disponibili studi di confronto, basati sull'outcome
- Le politiche commerciali hanno avvicinato i costi

# CCP – Eventi avversi

- Reazioni da ipersensibilità
  - Anafilassi, brividi, febbre, ipercoagulabilità, CID
- Trombocitopenia da eparina nei soggetti sensibili
- No TRALI
  - Il procedimento di preparazione elimina gli anticorpi triggering
- Gravi eventi trombotici
  - TVP, CID, IMA, trombosi microvascolare
  - Incidenza ~1,8% nei 4 fattori e 0,7 nei 3 fattori ([Dentali F 2011](#))
  - Effetto diretto o smascheramento di un preesistente stato trombofilico?

# NOAC – emergenze emorragiche

- Rischio emorragico simile (RE-LY, 2009) o maggiore in caso di anziani con IRC (Dabigatran) (Harper PY, 2012)
- Dabigatran antagonizza fattore IIa
  - Monitorizzabile con ECT, aPTT, TT
- Rivaroxiban antagonizza fattore Xa
  - Monitorizzabile con PT, TT, anti-fattore Xa
- I dati di cui disponiamo sono scarsi e ricavati da studi su animale o volontari con campioni esigui

# Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart  
Association®   
*Learn and Live™*

**Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate  
: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects**  
Elise S. Eerenberg, Pieter W. Kamphuisen, Meertien K. Sijpkens, Joost C. Meijers,  
Harry R. Buller and Marcel Levi

*Circulation* 2011, 124:1573-1579: originally published online September 6, 2011  
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX  
72514

Copyright © 2011 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0009-7322. Online  
ISSN: 1524-4539

Studio randomizzato, doppio ceco, controllato

Non clinico (volontari)

Casistica esigua (6+6)

CCP efficace con Rivaroxiban (PT, TT, anti fattore Xa)

CCP inefficace con Dabigatran (ECT, aPTT, TT)

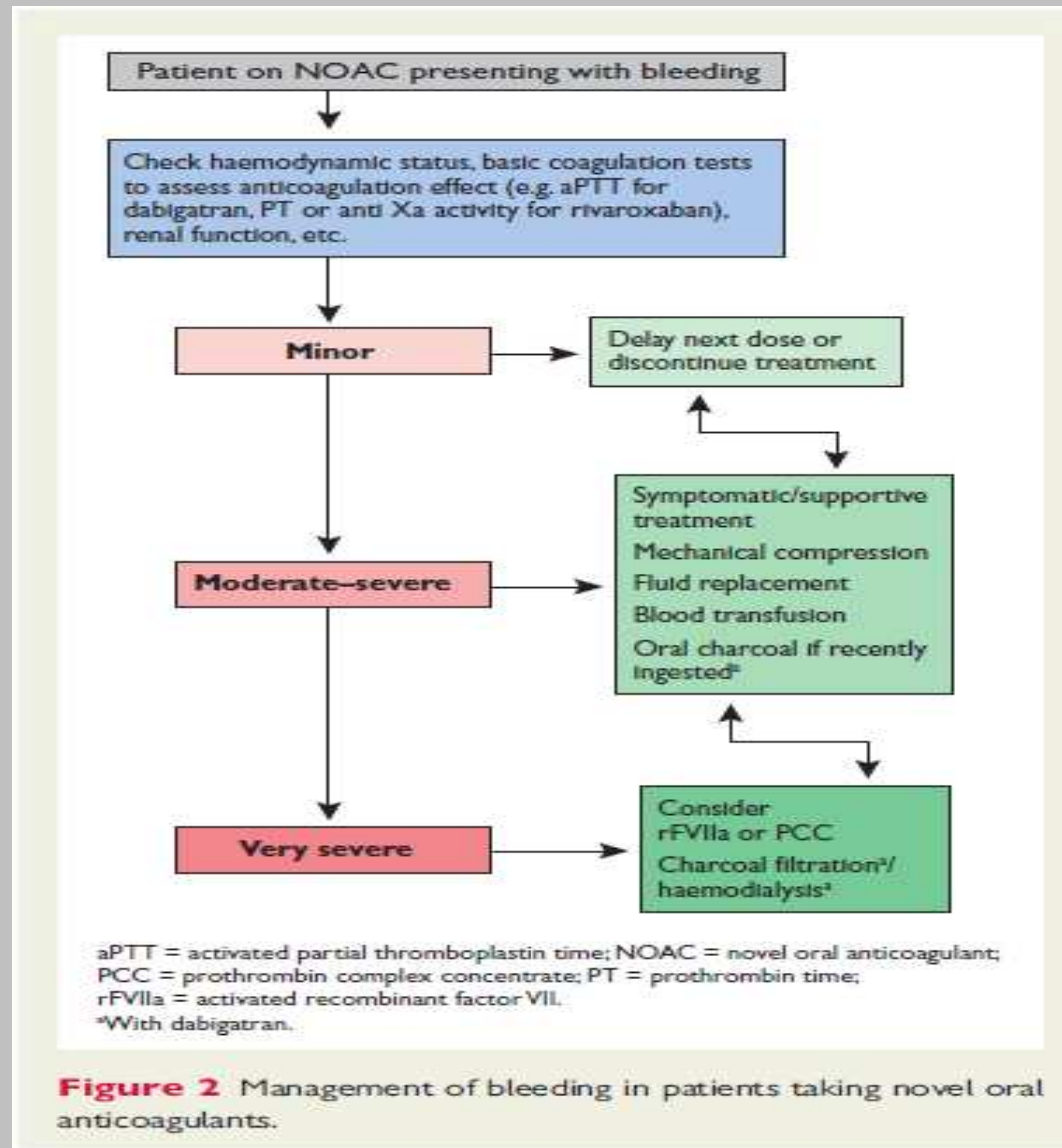
Subscriptions: Information about subscribing to *Circulation* is online at  
<http://circ.ahajournals.org/subscriptions/>

Permissions: Permissions & Rights Desk, Lippincott Williams & Wilkins, a division of Wolters  
Kluwer Health, 351 West Camden Street, Baltimore, MD 21202-2436. Phone: 410-528-4050. Fax:  
410-528-8550. E-mail:

# NOAC reversal

- PFC
  - Efficacia non dimostrata
- CCP
  - Dabigatran/efficacia non dimostrata
  - Rivaroxiban/efficacia su animali e volontari
- FEIBA (factor VIII inhibitor bypassing activity)
  - Dabigatran/efficacia su volontari ([Marlu R, 2012](#))
  - Rivaroxiban/efficacia su animale e volontari
- rVIIa
  - Dabigatran/efficacia su animali
  - Rivaroxiban/efficacia non dimostrata

# Update linee guida ESC 2012



# Take home messages

- Poche evidenze utili di grado elevato
- Forse il rapid reversal non è così decisivo
- Prima di prescrivere la TAO valutiamo bene il rischio emorragico (HAS-BLED)
- Usiamo serenamente il CCP che la nostra farmacia ci fornisce
- Lasciamo perdere il PFC
- Ricordiamoci della vit. K
- Il problema ci sarà anche in futuro (maggiore?)
- Il Coumadin sarà un osso duro per i NOAC

